Aus dem physiologischen Institut (Leiter: Prof. Dr. Broemser)
der Universität München.

Lane Medical Library

Die Entstehung von Hexosephosphorsäuren bei der alkoholischen Gärung und im Muskel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität

zu München

vorgelegt von

OTTO SCHOPF

19 NOLTE 35

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Meiner lieben Mutter sowie dem Andenken meines teuren Vaters in Dankbarkeit gewidmet.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. April 1935.

Bereits die Entdecker des Gesetzes der Erhaltung der Energie haben die Schlußfolgerung gezogen, daß den mechanischen und thermischen Vorgängen im Muskel chemische Prozesse als Quelle der Energie zu Grunde liegen müssen. Robert Mayer (1) hat den Zusammenhang des Sauerstoffverbrauches mit der Arbeit ausführlich erörtert. Helmholtz hat, noch ehe er das Energieprinzip aufgestellt und die Wärme im Muskel gemessen hatte, gefunden, daß nach ermüdender Reizung des ausgeschnittenen Froschschenkels die alkohollöslichen Bestandteile auf Kosten der alkoholunlöslichen, aber wasserlöslichen, zunehmen. Diese Beobachtung stand damals zu isoliert um der Forschung nützlich zu sein. Sie ist aber vollständig zutreffend. Die abnehmende alkoholunlösliche Substanz ist nämlich Glykogen, die entsprechende dafür auftretende Menge alkohollöslicher Substanz ist Milchsäure. Wenn nämlich der Muskel unter anaeroben Bedingungen Arbeit leistet, so schwinden Kohlhydrate ganz vorwiegend das Glykogen, und es tritt eine äquivalente Menge Milchsäure auf, wie später festgestellt wurde. Prinzipiell der gleiche Vorgang spielt sich auch dann ab, wenn der Muskel durch Temperaturerhöhung oder chemische Substanzen in Starre versetzt wird und schließlich auch, wenn wir den Muskel ohne jede Reizung bei niederer Temperatur den Sauerstoff entziehen, nur verläuft dieser Vorgang dann erheblich langsamer. Daß der Muskel bei der Tätigkeit Säure bildet, wurde schon von Dubois-Reymaud im Jahre 1859 festgestellt. Daß die im Muskel auftretende Säure Milchsäure ist war bereits von Berzelius 1807 angenommen, später von Liebig 1847 bewiesen worden. Durch die Untersuchungen von Fletcher und Hopkins, welche auf anaerobe Reizung des Muskels ein konstantes Auftreten von Milchsäure beobachteten, die in Sauerstoff langsam verschwand d. h. also während der anaerob gereizte Muskel allmählich ermüdet, er im Sauerstoff wieder erregbar wird, waren der Forschung vor allem zwei Fragen aufgegeben, nämlich nach dem Ursprung der Milchsäure in der Anaerobiose und nach ihrem Schicksal in der oxidativen Erholung. Beide wurden lange Zeit verschieden beantwortet. Die englischen Forscher hatten die Tatsache festgestellt, daß sich stets dasselbe Milchsäuremaximum bei der Wärmestarre ergibt, ob der Muskel frisch in Starre versetzt wird oder nach anaerober Ermüdung und Milchsäureanhäufung und anschließende Erholung. Sie beschlossen daraus, daß eine begrenzte Menge einer Milchsäurevorstufe existiert, in die sich bei Sauerstoffzufuhr die Milchsäure wieder zurückverwandelt. Die Oxydation sollte nicht in einem chemischen, sondern nur in einem energetischen Zusammenhang mit dem Milchsäureschwund stehen. Hill (Meyerhoff) der sich dieser Auffassung anschloß, bewies zutreffend, daß nach den vorliegenden thermischen Daten die Milchsäure in der Erholung keineswegs vollständig verbrennen könnte. Andererseits aber glaubte er, aus der verhältnismäßig großen Wärme, von der die anaerobe Bildung der Milchsäure begleitet ist, schließen zu müssen, daß die Milchsäurevorstufe kein Kohlenhydrat wäre, sondern ein Körper von erheblich höherer Ver-

brennungswärme. Parnas (2) schließlich folgerte aus seinen Messungen der Kohlehydratbilanz im Vergleich mit Milchsäureschwund und Sauerstoffverbrauch, daß die Milchsäure zwar aus Kohlenhydrat stammt, aber über ein sich anhäufendes Zwischenprodukt, der eigentlichen Milchsäurevorstufe, welche selbst kein Kohlehydrat sei, und daß die anaerob gebildete Milchsäure in der Erholung restlos verbrennen sollte. Embden endlich fand im Muskel eine **Hexosediphosphorsäure,** die er als Milchsäurevorstufe, als „Lactacidogen" ansprach. Diese sollte mit der von Fletcher und Hopkins geforderten Vorratsubstanz für die anaerobe Milchsäure identisch sein.

Im Jahre 1909 sind von Harden und Young die Hexosephosphorsäuren als Umlagerungsprodukte des Zuckers bei seiner anaeroben Spaltung im gärenden Hefepreßsaft entdeckt worden, und zwar zunächst die Hexose**di**phosphorsäure $C_6 H_{10} O_4 (PO_4 H_2)$, nachdem bereits Iwanoff und Lebedeff die Esterbildung beobachtet hatten. Im Jahre 1914 isolierten Harden und Robison eine Hexose**mono**phosphorsäure $C_6 H_{11} O_5 (PO_4 H_2)$, den sog. Robison-Ester, aus dem Hefepreßsaft, 1918 gewannen Neuberg durch partielle Säurehydrolyse der Hexosediphosphorsäure eine unter Umständen auch fermentativ im Hefeextrakt entstehende, sehr schwach rechtsdrehende Hexosemonophosphorsäure, Neuberg-Ester. Im Anschluß an die Entdeckung von Harden und Young zeigte Embden die Spaltbarkeit der Hexosediphosphorsäure durch Muskelpreßsaft, während Glykogen nicht angegriffen wurde und schloß daraus auf eine präformierte Hexosediphosphorsäure im Muskel als Vorstufe der Milchsäurebildung, welche wie bereits erwähnt, er als „Lactacidogen" ansprach. Im Jahre 1926 gewann er zusammen mit Zimmermann aus normaler Muskulatur Hexosemonophosphorsäure und übertrug die Bezeichnung „Lactacidogen" auf diese. Auf Grund der Untersuchungen von Embden kann heute als bewiesen gelten, daß die Muttersubstanz der Milchsäure im Muskel, oder das **Lactacidogen**, eine Hexosemonophosphorsäure ist. Die Natur der Hexose ist bis jetzt noch nicht aufgeklärt.

Die Robison'sche und Neuberg'sche Säure also die beiden Hexose**mono**phosphorsäuren stimmen, laut späteren Untersuchungen von Meyerhoff, nun in ihrem Verhalten bei der alkoholischen Gärung mit geringen quantitativen Differenzen überein, ganz unterschiedlich von der Harden-Young'schen Säure der Hexosediphosphorsäure, worauf später noch hingewiesen wird. Genau wie die freien Zucker zeigen die ersteren bei Zugabe zum Hefeextrakt einen allmählichen „Gäranstieg" mit anschließender rascher Zerfallsperiode, welche Robison schon an seiner Säure beobachtet hatte, sie aber nicht erklären konnte, und danach eine Phase herabgesetzter, aber konstanter Gärgeschwindigkeit. Und genau wie bei den freien Zuckern findet während der ersten Phase unter teilweiser Vergärung ein Übergang in Hexosediphosphorsäure statt, die dann in der zweiten Periode zerfällt. Acetaldehyd, der den Gäranstieg der freien Zucker beschleunigt, (2), wirkt hier ebenso, während diejenige Substanz,

durch die die Zerfallsgeschwindigkeit der Harden-Young'schen Säure in spezifischer Weise erhöht wird, arsensaures Salz, ebenso wie erst nach Veresterung der Zucker auch erst nach Veresterung der Mono-Ester zu Di-Ester ihre Wirkung erkennen läßt. Dabei ist aber auszuschließen, daß diese erst nach Abspaltung freien Zuckers in die Harden-Young'schen Säure übergehen. Hiergegen spricht schon, daß die Robison'schen Säure spontan in Hefesaft aus Zucker gebildet wird und die Möglichkeit ihrer Isolierung offenbar nur dem Umstand verdankt, daß der dargelegte gekoppelte Zerfalls-Veresterungsprozeß, besonders bei starkem Überschuß an Monosäure-Ester, vorzeitig stecken bleiben kann. Vergleichsweise vergärt die Neuberg'sche Säure noch rascher als die Robison'sche und verestert sich meist auch stärker. Gottschalk konnte in Übereinstimmung mit Meyerhoff und Euler mitteilen, daß der Ester der Hexosediphosphorsäure zur Vergärung nur einer geringfügigen Menge von Co-Zymase bedarf, und weiterhin konnte Gottschalk zeigen, daß die Quantität hinreicht, um die Aldehydmutase der Hefe kräftig zu aktivieren. Im Hinblick auf die Bedeutung, die dem von Robison aus dem Gärgute isolierten Hexosemonophosphorsäureester als Durchgangsstufe bei der Vergärung von KH durch Hefe beigemessen wird, wurden Untersuchungen zur Beantwortung der Frage angestellt, in welchem Ausmaße der Robison'sche Monoester im Vergleich zum Hexosediphosphat bei seiner Vergärung durch Hefe die Anwesenheit von Co-Zymase erfolgt. Aus den angestellten Versuchen ergab sich, daß der Hexosemonophosphorsäureester zu seiner Vergärung größere Mengen von Co-Zymase bedarf, als der Harden-Young'sche Ester (12). Dieses Ergebnis erscheint deshalb von besonderem Interesse, weil es den Schluß erlaubt, daß der Robison'sche Monoester in der hier benutzten Form nicht die Durchgangsstufe bei der Vergärung des Hexosediphosphorsäureesters sein kann. Erfährt doch der Di-Ester eine Vergärung bei Anwesenheit so geringfügiger Co-Zymasemengen, die zur Vergärung des Monoesters nicht ausreichen. Gegen die Annahme des Robison'schen Esters als unmittelbare Zwischenstufe des Abbaues von Hexosediphosphorsäure scheint ja auch die Tatsache zu sprechen, daß der Robison'sche Ester vornehmlich ein Glukosederivat, der Ester der Harden-Young'schen Säure ein Fruktosederivat ist. Man wird sich vorstellen dürfen, daß die Hexosediphosphorsäure deshalb auch von sehr cozymase-armen Hefezubereitungen vergoren werden kann, weil die durch Phosphatasewirkung aus diesem Ester über ein labiles Monophosphat entstehende Hexosemodifikation unmittelbar dem Angriff desmolytischer Fermente unterliegt, während der Robison'sche Monoester gemäß der Formulierung von Meyerhoff in einer gekoppelten Reaktion umgesetzt wird, deren eine Reaktionskomponente reichlicher Co-Zymasemengen bedarf, da es sich um die Anlagerung eines Phosphatmoleküls handelt.

Die Hexosemonophosphorsäure des Muskels ist weder mit der von Neuberg durch Spaltung aus Hexosediphosphorsäure gewonnenen Hexosemonophosphorsäure, noch mit der nach Robison bei der

Hefegärung auftretenden identisch. Sie unterscheidet sich von der Neuberg'schen Substanz schon durch den niedrigen Schmelzpunkt ihres Brucinsalzes, von der Hexosemonophosphorsäure dadurch, daß die letztere ein Osazon bildet, welches mit dem aus Hefehexosediphosphorsäure und auch aus Lactacidogen gewonnenen nicht identisch ist. Robison hat übrigens hervorgehoben, daß möglicher Weise die von ihm gewonnene Hexosemonophosphorsäure ein Gemenge verschiedener Isomerer ist, und auch bei der Darstellung der Hexosemonophosphorsäure nach Neuberg könnte es vielleicht zu sterischen Änderungen kommen. Die Verschiedenheit der Hexosemonophosphorsäure des Muskels, des Lactacidogens, von den beiden obengenannten Hexosemonophosphorsäuren geht ferner aus den von Embden und Zimmermann mittels der Hypojoditmethode nach Willstätter-Schudel gewonnenen Werten hervor. Der Lactacidogencharakter der von Embden und Zimmermann isolierten Substanz ist endgültig erwiesen durch das biologische Verhalten, in dem nämlich ein zum Preßsaft aus Hundemuskulatur zugefügtes Natriumsalz der reinen Hexosemonophosphorsäure den Umfang der Milchsäure- und Phosphorsäurebildung zu steigern vermochte. Embden und Zimmermann erschien als sehr auffällig die Tatsache, daß sie aus frischer Muskulatur lediglich Hexosemonophosphorsäure gewinnen konnten, während sie früher aus dem Muskelpreßsaft nach synthetischer Beseitigung des Hauptteils der anorganischen Phosphorsäure unter der Einwirkung von Fluorionen Hexosediphosphorsäure erhielten. Untersuchungen, ob neben der Hexosemonophosphorsäure auch in der frischen Muskulatur nicht doch Hexosediphosphorsäure vorkommt, ergaben das Ergebnis, daß in der nach der Entfernung der anorganischen Phosphorsäure gewonnenen Lösung sich Hexosediphosphorsäure in irgend in Betracht kommenden Mengen nicht vorfindet. Das Vorkommen des Embden'schen Monoesters im Muskel beweist natürlich nicht, daß er ein Intermediärprodukt der Spaltung ist. Ein solcher Beweis ist auch im lebenden Muskel selbst nicht zu führen, weil nach Meyerhoff die Konzentration eines Intermediärproduktes durch das Verhältnis der Bildungs- zur Zerfallgeschwindigkeit bedingt ist und daher keine einfache Beziehung zwischen den jeweils vorhandenen Mengen von ihm und dem daraus entstehenden Endprodukt, Milchsäure, bestehen kann. Eine solche Entscheidung läßt sich nur an einfacheren Systemen treffen, die frei sind von präformierten Kohlehydrat. Meyerhoff folgerte aus dem Studium des Esterumsatzes im kohlehydratfreien, enzymhaltigen Wasserextrakt des Muskels, daß der präformierte Monoester des Muskels nicht selbst das Intermediärprodukt des Zerfalles ist, aber ihm nahe steht, und daß er als die erste **Stabilisierungsform** anzusprechen ist, die dem direkten Zerfall entgangen ist.

Zahlreiche Versuche, welche von Meyerhoff und Lohmann angestellt wurden, haben gezeigt, daß die Polysaccharide und die gärfähigen Hexosen durch das gelöste, milchsäurebildende Ferment des Muskels nur **nach vorhergehender Veresterung mit Phosphorsäure**

gespalten werden. Auf Grund dieser Tatsachen und Vorstellungen schien es von vornherein als recht möglich, daß die bei der Muskeltätigkeit und offenbar als deren wesentlichste Ursache auftretende Säurebildung nicht nur in dem Freiwerden von Milchsäure besteht, sondern daß auch außerdem im Augenblick der Kontraktion Phosphorsäure aus dem Lactacidogenmolekül frei wird.

Soviele Tatsachen für die nahen Beziehungen der Phosphorsäurebildung zur Muskeltätigkeit sprechen, es sei nur erwähnt der enge Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit der Muskelkontraktion und Lactacidogengehalt der Muskulatur, wie sie beim Kaninchen an den weißen und roten Muskeln auf das Deutlichste in die Erscheinung tritt, der in der Froschschenkelmuskulatur entsprechend dem verschiedenen biologischen Verhalten des Frosches zu verschiedenen Jahreszeiten gesetzmäßig erfolgende Wechsel in dem Gehalt an der obenerwähnten Tätigkeitssubstanz, die über das bekannte Maß weit hinausgehenden Phosphorsäureverluste durch den Harn bei anstrengender Muskelarbeit, und schließlich die starke Steigerung der Muskelleistungsfähigkeit, die durch Phosphatzufuhr an Menschen hervorgerufen werden kann, so gelang es anfangs doch nur in vereinzelten Fällen den unmittelbaren Beweis für die Entstehung von anorganischer Phosphorsäure neben Milchsäure bei der Muskeltätigkeit zu erbringen. Durch verschiedene pathalogisch-physiologische Vorgänge, nämlich bei der Phosphorvergiftung und bei länger anhaltendem Naganafieber, wobei eine Vermehrung der Phosphorsäure auf Kosten von Lactacidogen in der weißen Kaninchenmuskulatur auftritt, wurde gezeigt, daß die Lactacidogenspaltung unter Freiwerden von Phosphorsäure nicht ausschließlich ein Folgezustand starker Arbeitsleistung ist. Weder Laquer noch Parnas und Wagner sahen nach andauernder Reizung bis zur völligen Erschöpfung einen Anstieg der anorganischen Phosphorsäure, während doch unter den gleichen Umständen nach Fletcher und Hopkins eine sehr erhebliche Vermehrung der Milchsäure auftritt. Embden, Schmitz und Meineke haben dies Verhalten durch die Annahme zu erklären versucht, daß auch am isoliert gereizten Froschmuskel der charakteristische Zerfall des Lactacidogens in Milchsäure und Phosphorsäure eintritt, **daß aber die auftretende freie Phosphorsäure in denselben Maßen indem sie sich bildet, durch Synthese mit Kohlehydrat zu Lactacidogen regeneriert wird,** während die Milchsäure, welche im isolierten Muskel nicht genügend rasch beseitigt werden kann, sich anhäuft. Während sich bei jeder länger andauernden Reizung eines isolierten Froschmuskels die Milchsäure bis zu einem gewissen Maximum anhäuft, kommt es, wenigstens im Froschmuskel unter normalen Bedingungen, nicht zu einer die Kontraktion merklich überdauernden Vermehrung der anorganischen Phosphorsäure. Die Phosphorsäurebildung ist also weit mehr als die der Milchsäure zeitlich an die Kontraktion gebunden. Die stärkste Phosphorsäurebildung wurde durch die bloße Wirkung des Kältereizes beim Einbringen frischer Muskel in flüssige Luft oder dann erzielt, wenn der elektrischen Reizung die

Versenkung des Muskels in flüssige Luft vorausging. Zahlreiche Tatsachen sprechen dafür, daß es im Kontraktionsaugenblick neben der exothermen chemischen Reaktion der Lactacidogenspaltung zu einem ebenfalls exothern verlaufenden physiko-chemischen Prozeß kommt. Wenn, wie es vielfach angenommen wurde, diese physiko-chemische bedingte exotherme Reaktion in quellungsartigen Vorgängen unter der Einwirkung plötzlich gesteigerten H-Jonengehaltes erfolgt, so wäre wie Embden und Lawaczek feststellten, vielleicht schon deswegen der stärker dissoziierten Phosphorsäure eine noch höhere Bedeutung für den Vorgang der Muskelkontraktion zuzusprechen als der schwächer dissoziierten Milchsäure. Doch haben die neuesten Untersuchungen mit Muskel, der durch Jodessigsäure vergiftet ist, gezeigt, daß die Kontraktion mit Säurebildung gar nichts zu tun hat (**Lundgaard** Biochem. Zeitschrift 217 (1929) 162).

Als Lohmann im Jahre 1928 die Entdeckung **Phosphorsäure** als eines in erheblicher Menge vorkommenden Muskelbestandteils und gleichzeitig das Vorhandensein eines **pyrophosphorsäurespaltenden Fermentes** mitteilte, wurde das Bedürfnis nach einer zuverlässigen neue Lactacidogenbestimmungsmethode sehr stark, galt es doch festzustellen, ob die von Embden und Jost unter verschiedenen Bedingungen beobachtete Vermehrung der anorganischen Phosphorsäure bei der Muskelkontraktion durch Spaltung von Lactacidogen oder von **Pyrophosphorsäure** oder auch von beiden Substanzen zustande kommt. Das Prinzip der von Embden und Jost angewandten neuen Methode beruht auf der Tatsache, daß das Lactacidogen auch aus verdünnter wässriger Lösung, die Magnesiumjonen im Überschuß enthält, durch Zusatz einer bestimmten Menge ammoniakalischen Alkohols quantitativ gefällt wird, während andere reduzierende Substanzen, namentlich Zucker, von vorneherein in Lösung bleiben oder durch Umfällung leicht beseitigt werden können. Nach Beseitigung aller reduzierenden Beimengungen erfolgt schließlich die Bestimmung des Lactacidogens im Niederschlage durch Reduktion unter Anwendung des Mikroverfahrens nach Hagedorn-Jensen. Als Hauptergebnis der mit dieser neuen Lactacidogenbestimmungsmethode gemachten Untersuchungen war die gelungene Feststellung anzusehen, daß im Kontraktionsaugenblick eine rasch reversible Lactacidogenspaltung erfolgt, wobei die Menge der aus dem Lactacidogen freiwerdenden Orthophosphorsäure ein Vielfaches der gleichzeitig maximal entstehenden Milchsäure beträgt. Diese Untersuchungen hatten weiterhin gezeigt, daß die absoluten Lactacidogenwerte sehr viel geringer sind, als die nach den älteren Methoden bestimmten Werte, und daß von dem vorhandenen Lactacidogen im Muskel bei kurzdauernder Kontraktion ein erheblicher Anteil, in manchen Fällen mehr als die Hälfte gespalten wird.

Die Spaltung des Glykogens in Milchsäure stellt die Energieliefernde chemische Reaktion für die Muskelarbeit dar. Sieht man von der Energieumwandlung ab, und richtet sein Augenmerk allein auf

den chemischen Reaktionsmechanismus, so wird dieser am leichtesten zugänglich, wenn es gelingt, das isolierte „glykolytische" Ferment in homogener Lösung zur Wirkung zu bringen. Als Vorbild hierzu kann uns wie Meyerhoff angibt, das Studium der alkoholischen Gärung nach Abtrennung des Gärungsfermentes, der Zymase, vom Leben und Struktur der Hefezelle dienen. Von dem Moment, wo Buchner die Abtrennung vollzog, datiert die chemische Erforschung des Gärungsablaufes, die Entdeckung des Cofermentes der Gärung, „Co-Zymase", der Hexosediphosphorsäure und anderes mehr. Die weitgehende Verwandtschaft zwischen der glykolytischen Spaltung in Milchsäure und der Vergärung des Zuckers legt es nahe, daß ähnliche Methoden auch zur Abtrennung des milchsäurebildenden Ferments vom Muskel zum Ziele führen müßte, worüber auch zahlreiche Versuche angestellt wurden. Die Methoden waren jedoch unvollkommen und die Wirksamkeit der Präparate beschränkt. So ist selbst der Muskelpreßsaft nicht völlig strukturlos, sondern stellt eine dichte Körnchensuspension dar (Myosingranula von Botazzi). Auch ist seine fermentative Kraft nicht sehr groß. Wie neuere Versuche zeigten, gelingt es verhältnismäßig leicht durch Extraktion vorsichtig zerkleinerter Froschmuskulatur mit ungekühlter isotonischer KCL Lösung (bei minus 1° — minus 2°) und scharfes Zentrifugieren einen völlig durchsichtigen, granulafreien Auszug zu gewinnen, der eine gleichmäßige und starke enzymatische Wirksamkeit besitzt, dagegen nahezu frei von spaltbaren Kohlehydrat ist und daher spontan fast keine Milchsäure bildet. Mit diesem lassen sich die Eigenschaften des „glykolytischen" Fermentes, hinsichtlich seiner Spezifität gegenüber den verschiedenen Zuckern, seiner Abhängigkeit von Milieubedingungen, seiner Kinetik ebenso leicht studieren, wie dies für die Zymase in der Hefenextraktion nach Buchner oder v. Lebedew möglich ist. Die auffälligste Erscheinung, die das milchsäurebildende Ferment in Lösung bietet, ist sein differenzierendes Verhalten gegenüber verschiedenen Kohlehydraten, die Meyerhoff daraufhin in vier Gruppen geteilt hat. (In die erste Gruppe gehören diejenigen, die gegenüber dem Ferment völlig beständig sind. Diese umfaßt zweifellos die zahlreichsten Verbindungen, von denen hier nur Galaktose und Sacharose genannt seien). Im Münchener physiologischen Institut stellte Hahn, Fischbach und Haarmann, die zwei, von Embden entdeckten Stoffe, Adenylsäure und Lactacidogen aus Muskelkochsaft mit einer Methode dar, welche die einfachste sein dürfte, um aus Muskel in befriedigender Ausbeute gleichzeitig diese beiden, für die Physiologie des Muskels so wichtigen Substanzen zu erhalten: Im Anschluß an Versuche von Euler mit Hefe, die zu einer Isolierung von Co-Zymase führen sollten, erzeugte man im Kochsaft durch Quecksilber und Bleiacetat Fällungen. Durch systematische Untersuchung der Filtrate und der zersetzten Niederschläge hinsichtlich Anregung der Atmung und Bildung von Brenztraubensäure kam man zur Isolierung von zunächst zwei Substanzen, der Adenylsäure und des Lactacidogens. Es konnte mit diesen Substanzen gezeigt wer-

den, daß sie die Atmung ausgewaschener Muskulatur stark anregen. Ferner ließ sich feststellen, daß Lactacidogen bei Abwesenheit von Sauerstoff in Brenztraubensäure verwandelt wird.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Universitäts-Professor Dr. H a h n für die Überlassung des Themas, sowie für die gütige Durchsicht der Arbeit meinen ergebensten Dank zum Ausdruck zu bringen.

LITERATUR-VERZEICHNIS.

1. Otto Meyerhof: Über die Vorgänge bei der Muskelkontraktion. Erg. Physiologie 22/328. 1922.
2. — Die Energieumwandlung im Muskel. Pflüg. Archiv 182/232. 1920.
3. — Über den Ursprung der Kontraktionswärme. Pflüg. Archiv 195/22. 1922.
4. Rolf Maier u. Meyerhof: Verbrennungswärme des Glykogens. Biochem. Zeitschrift 150/233. 1924.
5. Otto Meyerhof: Der Oxidationsvorgang in getöteter Hefe und Extrakt. Pflüg. Archiv 170/367. 1918.
6. G. Embden u. M. Zimmermann: Chemie des Lactacidogens. Hoppe-Seylers 167/114. 1927.
7. G. Embden u. F. Laquer: Über Chemie des Lactacidogens. Hoppe-Seylers 98/181. 1917.
8. Embden u. Jost: Über die Spaltung von Lactacidogen. Hoppe-Seylers 179/24. 1928.
9. O. Fürth u. Fr. Lieben: Über Milchsäurezerstörung durch Hefe und Blutzellen. Biochem. Zeitschrift 128/144. 1922.
10. A. Harden u. W. J. Young: Der Mechanismus der alkoholischen Gärung. Biochem. Zeitschr. 40/458. 1912.
11. G. Embden, W. Griesbach u. Fr. Laquer: Über Abbau von Hexosephosphorsäure. Hoppe-Seylers 93/124. 1914.
12. A. Gottschalk: Vergleichende Untersuchungen über den Cozymasebedarf der Hefe bei der Vergärung von Hexosemonophosphorsäure und Hexosediphosphorsäure. Hoppe-Seylers 173/184. 1928.
13. Embden, W. Griesbach u. E. Schmitz: Über Milchsäurebildung und Phosphorsäurebildung im Muskelpreßsaft. Hoppe-Seylers 93/1. 1914.

14. Meyerhof: Über das Vorkommen des Koferments der alkoholischen Hefegärung im Muskelgewebe und seine mutmaßliche Bedeutung im Atmungsmechanismus. Hoppe-Seylers 101/165. 1918.
15. Embden u. Jost: Über die Spaltung von Lactacidogen bei der Muskelkontraktion. Hoppe-Seylers 179/24. 1928.
16. Embden u. Zimmermann: Über die Chemie des Lactacidogens. Hoppe-Seylers 167/115. 1927.
17. Meyerhof: Über die enziymatische Spaltung des Traubenzuckers und anderer Hexosen im Muskelextrakt. Naturwissenschaftl. Zeitschr. 14/756.
18. — Über die Isolierung des glykolitischen Ferments aus dem Muskel und den Mechanismus der Milchsäurebildung in Lösung. Naturwissenschaftl. Zeitschr. 14/1175. 1926.
19. Meyerhof u. Lohmann: Über die Charakterisierung der Hexosemonophosphorsäure und ihr Verhalten bei der zellfreien Gärung. Naturwissenschaftl. Zeitschr. 14/1277. 1926.
20. T. Nagager: Untersuchungen über Arbeitsgröße und Säurebildung des Muskels 2. Mitteilung: Die Bildung der Milchsäure und Phosphorsäure im isolierten Froschmuskel bei wechselnder Größe der isotonischen Arbeit. Pflüg. Archiv 221/720. 1921.
21. Meyerhof: Über die Atmung der Froschmuskulatur. Pflüg. Archiv 175/20. 1919.
22. — Die Energieumwandlung im Muskel. 7. Mitteilung. Pflüg. Archiv 204/295. 1924.
23. — Die Energieumwandlung im Muskel III. Pflüg. Arch. 185/11. 1920.
24. Lippmann u. Lohmann: Über die Umwandlung der Harden-Young'schen Hexosediphosphorsäure und die Bildung von Kohlehydratphosphorsäureestern in Froschmuskelextrakt. Biochem. Zeitschr. 222/389. 1930.
25. Lohmann: Zerfällt Lactacidogen (Hexosemonophosphorsäure) bei der Muskelkontraktion. Biochem. Zeitschr. 227/39. 1930.
26. Hahn, Fischbach u. Haarmann: (Broschüre über letzte Untersuchungen im physiologischen Institut zu München).

LEBENSLAUF.

Am 1. Oktober 1907, wurde ich, Otto Schopf, als Sohn der Bahnbediensteteneheleute Johann Schopf und seiner Ehefrau zu Arnstorf in Niederbayern geboren. Ich besuchte die Volksschule in Landshut. In Passau erhielt ich im Jahre 1927 in der dortigen Kreisoberrealschule das Zeugnis der Reife. Mit dem S.-S. 1927 begann ich an der technischen Hochschule zu München mein Hochschulstudium. Im Januar 1928 trat ich in die Universität zu München als Studierender der Zahnheilkunde über, und dort erhielt ich auch im Jahre 1931 meine Approbation als Zahnarzt. Seit Juli 1931 bin ich als praktizierender Zahnarzt in Neustadt a. d. Donau tätig. Ich bin verheiratet und Vater eines Kindes.